

Izabela Molenda, Zbigniew Kozłowski

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Opis przypadku

Chronic Ulcerative Stomatitis. A Case Report

Katedra Periodontologii i Zakład Patologii Jamy Ustnej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono opis przypadku rzadkiej choroby o podłożu autoimmunologicznym. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nazwane również z języka angielskiego CUS (Chronic Ulcerative Stomatitis) zostało po raz pierwszy wyodrębnione przez Jaremkę w 1990 r. Schorzenie o przewlekłym przebiegu z okresami remisji i nawrotów dotyczy w 90% kobiet dojrzałych, w piątej, szóstej dekadzie życia. Charakteryzuje się występowaniem owrzodzeń oraz nadżerek błony śluzowej jamy ustnej, najczęściej języka i policzków. Stan ogólny pacjenta jest dobry. Zmiany powodują dolegliwości bólowe, które utrudniają mowę, spożywanie pokarmów, użytkowanie protez. W celu rozpoznania należy wykonać badanie kliniczne oraz immunopatologiczne. W immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) z wycinka zmiany oraz immunofluorescencji pośredniej (IIF) z surowicy osób chorych wykrywa się przeciwciała przeciwjądrowe w klasie IgG, tzw. SES-ANA (Squamous Epithelium-Specific Antinuclear Antibodies). Leczeniem z wyboru przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej są leki przeciwmalaryczne lub leki przeciwmalaryczne skojarzone z kortykosteroidami.

Słowa kluczowe: przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej, jama ustna, diagnostyka, leczenie.

Abstract

The paper describes the case of a rare autoimmune disease. Chronic ulcerative stomatitis, also called in English CUS (chronic ulcerative stomatitis) was isolated for the first time by Jaremkę in 1990. It is characterized by a chronic progression with periods of remission and relapse. This disease occurs in 90% of cases among mature women in the fifth or sixth decade of life. It is characterized by ulcerations and erosions of the mucous membrane of the mouth, most frequently of the tongue and cheek. The patient's general condition is good. The lesions cause pain that hinders speech, food intake, and the use of dentures. In order to perform a diagnosis, clinical and immunopathological examinations are required. In direct immunofluorescence (DIF) of lesion samples, and in indirect immunofluorescence (IIF) of the patients' serum, antinuclear antibodies of IgG called SES-ANA are detected. The treatment of choice for chronic ulcerative stomatitis are antimalarials or antimalarial drugs associated with corticosteroids.

Keywords: chronic ulcerative stomatitis, oral cavity, diagnosis, treatment.

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (CUS – Chronic Ulcerative Stomatitis) to rzadkie schorzenie błony śluzowej o charakterze owrzodzeń i nadżerek, występujące głównie u kobiet w wieku dojrzałym (piąta, szósta dekada życia). Pierwszy przypadek opisano dopiero w 1990 r. [1–3].

Zmiany lokalizują się najczęściej na języku, mogą występować również na błonie śluzowej policzków oraz dziąseł. Rzadziej pojawiają się na wargach oraz podniebieniu twardym [1, 3–5]. Opisywane są także rzadkie przypadki zajęcia skóry, błon śluzowych narządów płciowych oraz spojówek [4]. Na skórze zwykle mają postać wykwitów liszajopodobnych [1, 6]. CUS ma przebieg przewlekły, choroba trwa latami z okresami remisji i nawrotów [1, 2, 4, 7]. Zmiany powodują silne dolegliwości bólowe, utrudniające pacjentom prawidłowe funkcjonowanie, tj. spożywanie posiłków, mówienie, połykanie, użytkowanie protez [1,4].

Towarzyszy temu niejednokrotnie spadek masy ciała, depresja, zaburzenia snu. Stan ogólny pacjentów określany jest jednak jako dobry [1, 4, 7].

Uważa się, że głównym podłożem choroby jest reakcja autoimmunologiczna [1]. W celu rozpoznania należy wykonać badanie kliniczne oraz testy immunofluorescencji bezpośredniej DIF i pośredniej IIF, w których wykrywa się swoiste przeciwciała przeciwjądrowe w klasie IgG o nazwie SES-ANA (Squamous Epithelium-Specific Antinuclear Antibodies) [1, 3–7]. Przeciwciała te skierowane są przeciwko antygenom jądrowym komórek warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego [3]. W 1998 roku scharakteryzowano białko 70 kd-CUSP, które jest antygenem dla SES-ANA i wykazuje homologię między innymi z p53-podobnym genem KET [3, 4]. Jego ekspresję stwierdza się w grasicy, nabłonku oraz skórze. Podejrzewa się, że gen KET jest odpowie-

działny za regulację cyklu komórkowego keratynocytów [4].

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest test immunofluorescencji bezpośredniej (DIF). W celu jego wykonania należy pobrać wycinek ze zmiany i otoczenia zmiany na błonie śluzowej. W przewlekłym wrzodziejącym zapaleniu jamy ustnej można zaobserwować złogi IgG w jądrach keratynocytów komórek warstwy podstawnej oraz przypodstawnej o typie świecenia ziarnistym lub plamistym. W metodzie DIF przeciwciała ANA wykrywane są również w innych chorobach ogólnoustrojowych, takich jak: twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, choroby tkanki łącznej [4, 8]. W tych przypadkach jednak typ świecenia obserwowany jest w całej grubości nabłonka, nie tylko w warstwie podstawnej i przypodstawnej. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich i potwierdzenia rozpoznania wykonywany jest test immunofluorescencji pośredniej [4].

W metodzie IIF przeciwciała SES-ANA wykrywane są na substratach tkankowych: błona śluzowa przełyku ludzkiego, małpy lub świnki morskiej [1, 2–4, 6, 8]. W immunofluorescencji pośredniej ANA chorych pacjentów reagują tylko z jądrami komórek warstwy podstawnej i przypodstawnej przełyku świnki morskiej i małpy [1]. Miana przeciwciał na tych substratach są wysokie (zwykle powyżej 10000), choć ich poziom nie wykazuje związku z aktywnością kliniczną choroby [1–3].

Charakterystyczną cechą jest to, że SES-ANA występuje w surowicy u wszystkich pacjentów chorujących na CUS. Nie zaobserwujemy zjawiska negatywizacji serologicznej nawet po całkowitym ustąpieniu zmian, w okresach wieloletniej remisji [1, 3, 4].

O rozpoznaniu CUS decydują kryteria główne i drugorzędowe [1, 4, 7]. Kryteria główne to: zmiany nadżerkowe lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, badanie immunofluorescencji pośredniej IIF oraz bezpośredniej DIF. Kryteria drugorzędowe: przewlekły przebieg choroby z nawrotami, występowanie głównie po 40. roku życia u kobiet, ustępowanie zmian po zastosowaniu chlorochiny lub chlorochiny w połączeniu z małą dawką kortykosteroidu [1, 4, 7].

Rozpoznanie schorzenia może narażać wiele trudności. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę także inne jednostki chorobowe: nadżerkową postać liszaja płaskiego, pemfigoid błon śluzowych, pęcherzycę zwykłą, aftozę, złuszczone zapalenie dziąseł, nabyte pęcherzowe oddzielanie naskórka, liszajowate zapalenie jamy ustnej, rumień wielopostaciowy, ropne przerostowe zapalenie jamy ustnej, linię IgA dermatozę pęcherzową. O ostatecznym rozpoznaniu zawsze będzie decydowało badanie immunopatologiczne [1, 4, 6–9].

Szczególnie rozważany jest związek przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej z li-

szajem płaskim (LP). Istnieje szereg badań i publikacji próbujących dostrzec zależność między tymi dwoma jednostkami chorobowymi. W wielu przypadkach obraz kliniczny nie jest jasny, a w badaniu histopatologicznym nie można odróżnić CUS od LP. W barwieniu hematoksyliną oraz eozyną stwierdza się ogniska zwyrodnienia warstwy podstawnej z jednojądrzastymi naciekami okolicy błony podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Opisano przypadki współistnienia przeciwciał SES-ANA z liszajem płaskim [3, 4]. Czasem nadżerki i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej poprzedzają wystąpienie zmian skórnych o charakterze LP. Żadne jednak dotychczasowe dane nie potwierdzają związku między tymi dwoma jednostkami [3].

Leczeniem z wyboru CUS są leki przeciwmalaryczne, m.in. chlorochina (Arechin) stosowana w dawce 200–800 mg na dobę [1, 2–4, 6, 7, 9, 10]. Środki przeciwmalaryczne są początkowo bardzo skuteczne, ale po pewnym czasie stosowania dają zazwyczaj nawrót choroby. W takich przypadkach stosowana jest terapia skojarzona chlorochiny z małymi dawkami kortykosteroidów (10–30 mg prednizonu) [1, 4]. Można również stosować kortykosteroidy (10–20 mg prednizonu) z sulfonami (50–100 mg disulonu), a zmiany wyjątkowo odporne leczy się kortykosteroidami w połączeniu z azatopiną [1, 4, 6]. CUS w większości przypadków wykazuje oporność na miejscowe zastosowanie steroidów. Niemniej jednak można zastosować w terapii miejscowej preparaty steroidowe (klobetazol, deksametazon, betametazon) oraz inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) [1, 4]. Leki przeciwmalaryczne mogą powodować szereg działań niepożądanych, między innymi: neuromięśniową, zaburzenia w obrazie krwi (agranulocytoza, anemia aplastyczna), retinopatię, zaburzenia żołądkowe, psychozę toksyczną. Zaburzenia hematologiczne, nerwowo-mięśniowe mają zwykle charakter przemijający, natomiast oczne są trwałe [4]. Podczas leczenia lekami przeciwmalarycznymi wykonuje się okresowo morfologię krwi oraz badanie okulistyczne, w celu zapobiegnięcia i wykrycia efektów ubocznych działania leku [1, 4].

Opis przypadku

Pacjentka K.K., lat 63, zgłosiła się do Poradni Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej UM we Wrocławiu z powodu bolesnych nadżerek i owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej, które pojawiły się około sześć miesięcy wcześniej. Zmiany rozległe, zlokalizowane głównie na języku. Ponadto obejmowały prawy policzek oraz wargę dolną. Przyczyną zgłoszenia się pacjentki do poradni były silne dolegliwości bólowe, utrudniające spożywanie pokarmów oraz użytkowanie protez. Od czasu pojawienia się choroby pacjentka schudła 7 kilogramów (**Ryciny 1–4**).



Rycina 1. Owrzodzenia języka

Figure 1. Ulcerative lesions of the tongue



Rycina 2. Owrzodzenia lewego brzegu języka

Figure 2. Ulcerative lesions left side of the tongue

Owrzodzenia i nadżerki obejmowały jedynie błonę śluzową jamy ustnej. Skóra, spojówki, błona śluzowa narządów płciowych bez zmian. Stan ogólny pozostawał dobry, choć pacjentka zgłaszała stany depresyjne i nerwowość.

W wywiadzie podała nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów, hipercholesterolemię, niedoczynność tarczycy, osteoporozę, przewlekłe zapalenie ucha środkowego lewego, zaćmę.

Przyjmowała leki: metyprednizolon 16 mg, kwas ibandronowy 150 mg (jeden raz w miesiącu), witaminę D3 1000 mg, węglan wapnia, omega-3-trójglicerydy, lewotyroksynę 50 mg, bisoprolol 5 mg, sulfasalazynę 500 mg, pantoprazol 20 mg, kwas foliowy 5 mg.

W czasie zbierania wywiadu chora podała, że pierwsza zmiana pojawiła się w czerwcu 2012 roku na wardze dolnej. Pacjentka zgłosiła się wówczas do lekarza internisty, który zdiagnozował grzybicę



Rycina 3. Zmiany błony śluzowej prawego policzka

Figure 3. Lesions of the oral mucosa of the right cheek



Rycina 4. Owrzodzenia błony śluzowej prawego policzka, prawego kąta ust oraz zmiany nadżerkowe na wardze dolnej

Figure 4. Ulcerative lesions of the oral mucosa of the right cheek, right angle of the mouth and erosive lesions on the lower lip

i skierował chorą do lekarza dermatologa. Przez trzy miesiące była leczona miejscowo preparatami mikonazol oraz aceponian metyloprednizolonu. Bezskutecznie, zmiany były coraz liczniejsze. We wrześniu 2012 pacjentka była hospitalizowana na oddziale laryngologii w Legnicy, gdzie stwierdzono obecność przeciwciał ANA 1 w mianie 1:640, brak krążących przeciwciał pemphigus i pemphigoid oraz „inflammatio chronica mucosae cum ulceratione sine neoplasmate” w wycinku z błony śluzowej.

Zwiększono dawkę metyloprednizolonu, przyjmowanego już wcześniej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, z 4 mg do 16 mg dziennie. Zalecono stosowanie na błony śluzowe czteroboranu sodu, solcoserylu oraz wodnego roztworu fioletu gencjanowego. Zastosowanie większej dawki kortykosteroidu przyniosło tylko niewielką poprawę.

Pacjentkę skierowano do Poradni Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej UM we Wrocławiu. Po badaniu klinicznym i zebraniu szczegółowego wy-

wiadu podejrzewano CUS – przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej. W celu wykonania niezbędnych badań immunofluorescencji pośredniej i bezpośredniej potwierdzających diagnozę, pacjentkę skierowano na oddział dermatologiczny Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu. W trakcie hospitalizacji pobrano wycinek z okolicy zmian chorobowych w celu wykonania badania histopatologicznego, immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) oraz krew do testu immunofluorescencji pośredniej (IIF).

W badaniu IIF wykonanej na substracie przełyku mały zaobserwowano liczne przeciwciała ANA. Nie wykryto przeciwciał typu pemphigus i pemphigoid. W badaniu immunofluorescencji bezpośredniej stwierdzono ziarnistą fluorescencję w obrębie jąder komórkowych nabłonka. Nie zaobserwowano złogów IgA, komponentu C3 dopełniacza. W obrazie histopatologicznym widoczny mieszany naciek zapalny w przewodzie limfocytarny z bardzo licznymi komórkami plazmatycznymi i granulocytami obojętnochłonnymi w podścielisku łącznotkankowym. Brak naskórka pokrywającego, na całej powierzchni widoczne nadżerki. W wynikach badań krwi zaobserwowano hiperkaliemię 5,93 mmol/l.

Potwierdzono przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej. W leczeniu zastosowano chlorochinę (Arechin 250) 2 razy dziennie przez 2 tygodnie, następnie jeden raz dziennie. Lek przyjmowany przez 5 dni w tygodniu, 2 dni przerwy. Na błony śluzowe zalecono stosowanie dichlorowodoru oktenidyny (Octenisept) w rozcieńczeniu (1 łyżeczka preparatu na 5 łyżeczek wody) oraz takrolimusu jednowodnego (Protopic) w maści. Pacjentka zgłosiła się po trzech tygodniach do kontroli. Zmiany z policzków i ust zniknęły, pozostały jedynie na języku. Pacjentka odczuła znaczną poprawę. Zaczęła użytkować protezy, mogła spożywać więcej potraw, nie tylko w formie papkowatej i miękkiej.

Kontynuowano leczenie chlorochiną (Arechin 250) jedna tabletką jeden raz dziennie przez 5 dni, 2 dni przerwy. Zalecono do płukania chlorheksydynę (0,12%) (Kin Gingival) zamiast dichlorowodoru oktenidyny (Octeniseptu), zawierającego w swoim składzie alkohol. Z powodu zastosowanej terapii pacjentka wymagała regularnej kontroli lekarza okulisty, wykonania badań morfologii krwi z poziomem ASPAT, ALAT oraz kreatyniny.

Zmiany na języku wykazały znaczną oporność w zastosowanym leczeniu. Nie chciały ustąpić mimo długo stosowanej terapii. Pacjentkę po raz kolejny przyjęto na oddział dermatologii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu. Odstawiono chlorochinę i zastąpiono ją cyklosporyną (Cyclaid) 50 mg. Chora przyjmowała lek trzy razy dziennie: rano 100 mg, po południu 50 mg oraz wieczorem 100

mg. Zmiany wycofały się po miesiącu leczenia. Pacjentka zgłasza się regularnie na wizyty kontrolne w klinice, gdzie monitorowana jest czynność wątroby i nerek, wykonywane są badania morfologii krwi oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Pacjentka pozostaje pod obserwacją ambulatoryjną. Od pięciu miesięcy nie zaobserwowano nawrotu choroby.

Omówienie

Zmiany o charakterze owrzodzeń oraz nadżerek nie są swoistym obrazem dla CUS. W niektórych przypadkach choroba ma szczególnie nietypowy przebieg [3]. Rozpoznanie tej jednostki chorobowej może następczą wiele trudności. Objawy towarzyszące CUS mogą powodować nerwowość, apatię oraz stany depresyjne [1, 4]. Dlatego bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie i leczenie.

W przypadku zmian błony śluzowej o niejasnej etiologii, niepoddających się leczeniu zalecane jest pobranie wycinka do badania histopatologicznego. W CUS obraz histologiczny nie jest charakterystyczny, zwykle obserwuje się nieswoisty naciek zapalny. W celu postawienia rozpoznania niezbędne jest wykonanie testów immunofluorescencji pośredniej i bezpośredniej [3]. W przypadku braku dostępu do tych badań, należy skierować pacjenta do wyspecjalizowanego ośrodka. W opisywanym przez autorów kazusie chorą już podczas pierwszej wizyty przekazano Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu, w celu ich przeprowadzenia.

Leczeniem ogólnym schorzenia zajmuje się przede wszystkim lekarz dermatolog. Rola stomatologa polega na wykonaniu zabiegów higienicznych, sanacji jamy ustnej oraz eliminacji czynników drażniących, takich jak ostre krawędzie zębów i uzupełnień protetycznych. Wspomagająco zaleca się płukanki, np. na bazie chlorheksydyny. Należy unikać preparatów zawierających w swoim składzie alkohol, o właściwościach silnie ściągających.

Lekarz stomatolog odgrywa bardzo ważną rolę w diagnostyce CUS. Może być pierwszą osobą, do której zgłosi się pacjent ze swoim problemem. Opisane powyżej zmiany u kobiet po 40. roku życia, przewlekły przebieg schorzenia powinny skłonić lekarza do skierowania pacjenta na badania, w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby o podłożu autoimmunologicznym.

Piśmiennictwo

- [1] Mazurek-Mochol M, Trąbska-Świstelnicka M, Banach J. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa. *Dent Med Probl.* 2006;43(4):581–584.
- [2] Chorzelski T P. Chronic ulcerative stomatitis (CUS): nowa jednostka chorobowa ze swoistym markerem immunologicznym (SES-ANA). *Przegl Dermatol.* 1990;77:229–232.
- [3] Bańka-Wrona A, Kołacińska-Strasz Z, Łabęcka H, Krańska T, Olszewska M. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie

- jamy ustnej. Związek z liszajem płaskim. *Przegl Dermatol.* 2009;99:400–405.
- [4] Szymanek M, Krasowska D. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej – patogenеза, obraz kliniczny i leczenie. *Post Dermatol Alergol.* 2009;26(6):518–521.
- [5] Peterson-Jęckowska R, Dudko A, Kurnatowska A. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłych zmianach nadżerkowych w jamie ustnej – opis przypadku. *Dent Med Probl.* 2004;41(4):783–788.
- [6] Olszewska M, Jarząbek-Chorzelska M, Kotacińska-Strasz Z, Błaszczak M, Jabłońska S. Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (Chronic Ulcerative Stomatitis – CUS). Obserwacje kliniczne i immunologiczne u 20 pacjentów. *Przegl Dermatol.* 1999;86:475–480.
- [7] Chorzelski TP, Olszewska M, Jarząbek-Chorzelska M, Jabłońska S. Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol.* 1998;8:261–265.
- [8] Lorenzana ER, Rees TD, Glass M, Detweiler JG. Chronic ulcerative stomatitis: A case report. *J Periodontol.* 2000;71(1):104–111.
- [9] Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:308–313.
- [10] Beutner EH, Chorzelski TP, Parodi A, Schosser R, Guin J, Cardo PP, Maciejowska E, Valeski JE, Kumar V. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:781–782.